

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-108814

(43)Date of publication of application : 20.05.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/415
A61K 31/415
A61K 31/415
// C07D231/20
C07D231/26
C07D231/28
C07D231/56

(21)Application number : 60-248057

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 07.11.1985

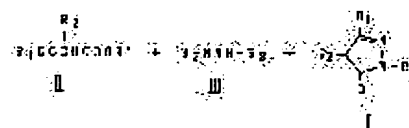
(72)Inventor : MORINAKA YASUHIRO
IZEKI KATSUHIKO
NISHI HIROYOSHI
WATANABE TOSHIAKI
YUKI TOSHIYUKI
SAKURAI YOKO

(54) INHIBITOR AGAINST FORMATION OF PEROXIDE LIPIDE

(57)Abstract:

PURPOSE: An inhibitor against formation of peroxide lipide useful for ischemic heart disease, etc., having strong inhibitory action on peroxidation of lipid and protecting action in a model of reopening of cerebral ischemia, containing a specific pyrazolone derivative or its salt as an active ingredient.

CONSTITUTION: A pyrazolone derivative shown by formula I (R₁ is H, aryl, 1W5C alkyl, etc.,; R₂ is H, aryloxy, 1W5C alkyl, etc.,; or R₁ and R₂ show 3W5C alkylene; R₃ is H, 1W5C alkyl, etc.,) or its salt is used as an inhibitor against formation of peroxide lipide. To be concrete, 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, etc., may be cited as the compound. The compound shown by the formula I is useful as a preventive and remedy for cerebrovascular disorder, reduction in brain function, ischemic heart disease, peripheral circulatory disorder, etc. A dose is preferably 1W100mg/day orally. the compound shown by the formula I is obtained by reacting a compound shown by formula II with a compound shown by formula III.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-108814

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/415

識別記号

ADN
AAM
ABS

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)5月20日

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑮ 発明の名称 過酸化脂質生成抑制剤

⑯ 特 願 昭60-248057

⑰ 出 願 昭60(1985)11月7日

⑱ 発 明 者 盛 中 泰 洋 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬品株式会社研究所内

⑲ 発 明 者 伊 関 克 彦 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬品株式会社研究所内

⑳ 発 明 者 西 廣 吉 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬品株式会社研究所内

㉑ 発 明 者 渡 辺 俊 明 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬品株式会社研究所内

㉒ 出 願 人 三菱化成工業株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

㉓ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

最終頁に続く

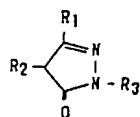
明 細 書

1. 発明の名称

過酸化脂質生成抑制剤

2. 特許請求の範囲

次式：



(式中、R₁は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表わし；R₂は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表わし；あるいは、R₁及びR₂は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表わし；R₃は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基又は非置換の、

又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表わす。)

で示されるピラゾロン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とする過酸化脂質生成抑制剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

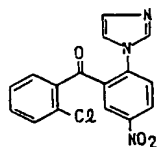
本発明は、過酸化脂質生成抑制剤に関し、更に詳しくは、諸種虚血性疾患並びにそれに伴う諸種脳疾患、心疾患及び末梢循環障害の予防・治療剤として有用な過酸化脂質生成抑制剤に関するも

のである。

〔従来技術及びその問題点〕

脳、心臓又は末梢における循環障害疾患において、虚血（組織に血液が供給されない状態）により、細胞膜から遊離されたアラキドン酸を始めとする不飽和脂肪酸に対し、その周辺組織において生じた活性酸素（OH・ラジカル スーパーオキシド等）が作用して過酸化脂質が生成する。このような変化は虚血中のみならず、虚血再開通後の血液を介する再酸素化により更に加速度的に進展し、不飽和脂肪酸に富む生体膜細胞の傷害、周辺組織の破壊、血管内皮の破壊、血管攣縮又は浮腫等を引き起こし、これら一連の反応の悪循環により病態が進展することが知られている（「脳虚血と細胞障害」浅野孝雄編集 にゅーろん社、1980；「脳虚血とフリーラジカル」浅野孝雄編集 にゅーろん社、1983）。

従って、活性酸素による過酸化脂質生成を抑制すれば、組織の破壊、血管内皮の破壊、血管攣縮、浮腫等を防ぐことが可能となり、従来の血

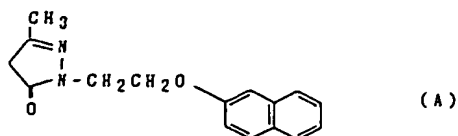


で示されるニゾフェノン（ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー（Journal of Neurochemistry）37, 934(1981)）が知られている。

しかしながら、ビタミンEは作用が不十分であり、イデベノン及びニゾフェノンは合成経路が長く、またイデベノンは水への可溶化が困難なため注射製剤化に問題が考えられ、ニゾフェノンは中枢神経系の抑制作用が強い（医薬品研究18, 1(1985)）という欠点を有する。

ピラゾロン誘導体としては、種々のものが知られている。

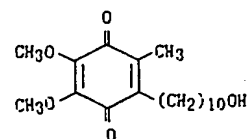
特開昭51-13766号公報には、次式(A)：



流を増加することにより循環改善をする薬物と全く異なり、疾患の原因に対して作用する新しいタイプの循環障害予防・治療剤となる。特に近年、梗塞部において血流を増加することの有効性が疑問視され、急性期脳血管障害ではむしろ逆効果とさえ言われており、このような薬剤は更に重要性を増してきている。

活性酸素による脂質過酸化を抑制する薬剤としては、ビタミンE、

次式：



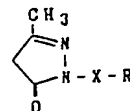
で示されるイデベノン（バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochemical and Biophysical Research Communications) 125, 1048(1984)；武田研究所報44, 30(1985)）及び

次式：

で示されるピラゾリン-5-オン誘導体及びその抗血栓剤としての用途が；

特開昭 59-141517号公報には、同化合物の心筋性虚血後の梗塞、炎症、喘息等に対する治療薬としての用途が；

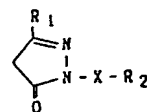
特開昭 59-175489 号公報には、次式：



（式中、Xは基 -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂S- 等を表わし、Rはアリール基を表わす。）

で示されるピラゾリン-5-オン誘導体及びそのリボキシゲナーゼ阻害剤としての用途が；

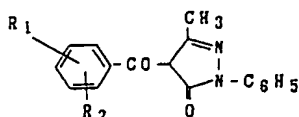
特公昭 59-512号公報には、次式：



(式中、 R_1 は水素原子又はアミノ基を表わし、 R_2 はアリール基を表わし、 X は基 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等を表わす。)

で示されるピラゾリン-5-オン誘導体及びその利尿剤、抗高血圧剤、抗血栓剤としての用途が；

西独特許願第2838891号公報には、次式：



(式中、 R_1 及び R_2 は、水素原子又は置換基を表わす。)

で示されるピラゾリン-5-オン誘導体及びその抗炎症剤としての用途が記載されているが、活性酸素による脂質過酸化を抑制する作用に関する記載はない。また、式(A)で示される化合物はラット、ウサギ及びイヌを用いた虚血性心疾患のモデルでは有効とされるが、ヒト心臓の循環動態に近似のブタを用いたモデルでは無効であり、この結果はヒトにおける虚血性心疾患に無効である

ルキレン基を表わし； R_3 は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基又は非置換の、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表わす。)

で示されるピラゾロン誘導体が強力な脂質過酸化抑制作用を有し、実際の病態に近い脳虚血再開通状態の動物モデルにおいて、脳波の回復等の保護作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

との報告に良く一致している(ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー(European Journal of Pharmacology) 114, 189(1985))。また脳虚血再開通後の保護に関する具体的な作用についての記載もない。

そこで、本発明者等は、活性酸素による脂質過酸化を抑制する作用を有する薬剤を提供することを目的として鋭意研究を重ねた結果、

次式(I)：

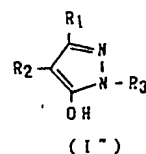
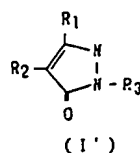


(式中、 R_1 は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基を表わし； R_2 は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表わし；あるいは、 R_1 及び R_2 は、共同して炭素数3～5のア

[発明の構成]

本発明の過酸化脂質生成抑制剤は、前記式(I)で示されるピラゾロン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とするものである。

本発明に用いる化合物(I)は、次式(I')又は(I'')：



で示される構造をもとりうる。従って、前記式(I')又は(I'')の構造をとる化合物も本発明の有効成分に含まれる。

前記式(I)において、 R_1 の定義におけるアリール基としては、フェニル基並びにメチル基、ブチル基、メトキシ基、ブトキシ基、塩素原子及び水酸基等の置換基で置換されたフェニル基等が挙げられる。 R_1 、 R_2 及び R_3 の定義における炭素数1～5のアルキル基としては、メチル基、エチ

ル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。R₁の定義における総炭素数 3~8 のアルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。R₂の定義におけるアリールオキシ基としては、フェノキシ基、p-メチルフェノキシ基、p-メトキシフェノキシ基、p-クロロフェノキシ基、p-ヒドロキシフェノキシ基等が挙げられ、アリールメルカプト基としては、フェニルメルカプト基、p-メチルフェニルメルカプト基、p-メトキシフェニルメルカプト基、p-クロロフェニルメルカプト基、p-ヒドロキシフェニルメルカプト基等が挙げられる。R₂及びR₃の定義における炭素数 1~3 のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。R₃の定義における炭素数 5~7

のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。R₃の定義において、フェニル基の置換基における炭素数 1~5 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、総炭素数 2~5 のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素数 1~3 のアルキルメルカプト基としては、メチルメルカプト基、エチルメルカプト基、プロピルメルカプト基等が挙げられ、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられ、総炭素数 2~8 のジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

本発明に用いる化合物(I)の具体例として

は、例えば、以下に示す化合物が挙げられる。

- 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

- 1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-エトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-1-(4-プロポキシフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

- 1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-プロモフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(3-メチルメルカプトフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-メチルメルカプトフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 4-(3-メチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル)安息香酸
- 1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-ニトロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-エチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-フェニル-3-プロピル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-(エトキシカルボニルメチル)-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1,3-ジメチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-エチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-ブチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(2-ヒドロキエチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-シクロヘキシル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-ベンジル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(α -ナフチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-メチル-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1,3-ジフェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-フェニル-1-(p-トリル)-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3,4-ジメチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 4-イソブチル-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-4-フェノキシ-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3-メチル-4-フェニルメルカプト-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 3,3',4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-オン
- 1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(3,4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン
- 1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メチル

- 2- ピラゾリン-5- オン
- ・ 1-(4- アミノフェニル)-3-メチル-2- ピラゾリン-5- オン
 - ・ 1-(4- メチルアミノフェニル)-3-メチル-2- ピラゾリン-5- オン
 - ・ 1-(4- エチルアミノフェニル)-3-メチル-2- ピラゾリン-5- オン
 - ・ 1-(4- プチルアミノフェニル)-3-メチル-2- ピラゾリン-5- オン
 - ・ 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-メチル-2- ピラゾリン-5- オン
 - ・ 1-(アセトアミドフェニル)-3-メチル-2- ピラゾリン-5- オン
 - ・ 1-(4- シアノフェニル)-3-メチル-2- ピラゾリン-5- オン

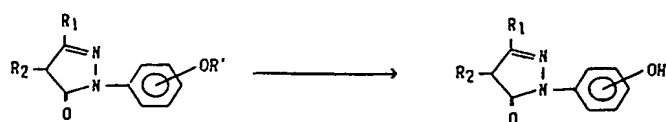
本発明に用いる化合物の一部は、染料等の中間原料として用いられる既知化合物であるが、医薬としての用途は知られていない。

本発明に用いる化合物(I)の塩のうち、薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、臭化

(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は前記と同義であり、 R' は炭素数1~5のアルキル基を表わす。)

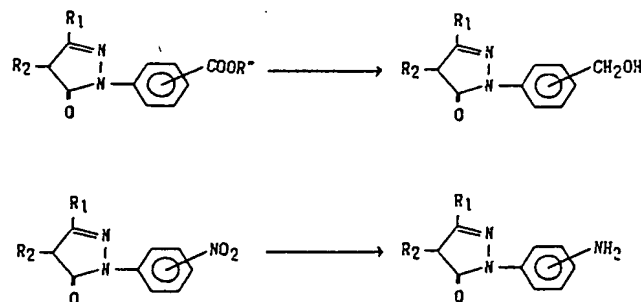
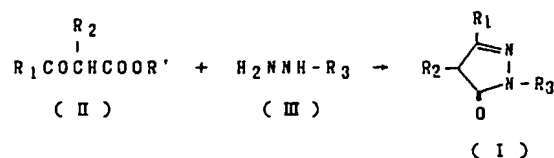
即ち、式(II)で示されるβ-ケト酸誘導体と式(III)で示されるヒドラジン誘導体を、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類若しくはベンゼン、トルエン等芳香族類のような溶媒の存在下又は無溶媒で、必要に応じて、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、酢酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸等の触媒の存在下、10~200℃の温度で反応させることにより、化合物(I)を得ることができる。

また、 R_3 のアリール基の置換基によっては次に示すようにして目的物を合成することができる。



水素酸、リン酸等の鉱酸との塩；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N,N-ビス(ヒドロキシエチル)ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンとの塩が挙げられる。

本発明に用いる化合物は、合目的な任意の方法で合成することができるが、好ましい方法の1例を次に示す。



(式中、 R_1 、 R_2 及び R' は前記と同義であり、 R'' は水素原子、炭素数1~5のアルキル基又は総炭素数2~8のアルコキシカルボニル基を表わす。)

該置換基が水酸基である目的物は、例えば適当なアルコキシ基を臭化水素酸又はルイス酸で分解することにより得ることができる。該置換基がヒドロキシメチル基である目的物は、例えばカルボン酸又はその誘導体を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボランで還元することにより得る

ことができる。該置換基がアミノ基である目的物は、例えば、ニトロ基を適当な条件、例えば水素-Pd/C、塩酸-塩化第二スズで還元することにより得ることができる。

化合物(I)を臨床に応用するに際し、経口的に用いる場合は、成人に対し1回化合物(I)として1~100mgを1日1~3回投与するのが好ましく、静脈注射の場合は、成人に対し1回化合物(I)として0.01~10mgを1日2~5回投与又はこれらの用量を点滴持続注入するのが好ましく、また、直腸内投与の場合は、1回化合物(I)として、1~100mgを1日1~3回投与するのが好ましい。また、以上の投与量は、年齢、病態、症状により適宜増減することが更に好ましい。

また、経口又は直腸内投与の場合は、徐放化製剤として用いてもよい。

製剤化に際しては、化合物(I)又はその薬学的に許容される塩の一種又は二種以上を、通常用いられる製薬用担体、賦形剤その他の添加物を含む組成物として使用するのふつうである。医薬

担体又はリポソーム中に入れる等の操作をして、用いることもできる。

[発明の効果]

本発明の過酸化脂質生成抑制剤は、優れた作用を有し、諸種虚血性疾患若しくはそれに基づく諸種疾患、即ち、脳梗塞、脳卒中等の脳血管障害、又はそれらに起因する脳機能低下、血管性痴呆、加齢に伴う脳血管組織病変等の諸種脳疾患、心筋梗塞、心不全等心筋虚血に基づく諸種心疾患及び諸種末梢循環障害等の予防・治療剤として有用である。

[発明の実施例]

以下、合成例及び実施例に基づいて本発明を更に詳細に説明するが、これらは、本発明の範囲を何ら制限するものではない。

合成例1

エタノール50ml中にアセト酢酸エチル13.0g及びフェニルヒドラジン10.8gを加え、3時間還流攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、エタノールより再結晶して3-メチル-1-フェニル

担体は固体でも液体でもよく、固体担体の例としては乳糖、白陶土(カオリン)、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。

液状の担体の例としては、シロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

種々の剤形をとることができ、固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤又はトローチ剤とすることができる。固体担体の量は広範に変えることができるが好ましくは約1mg~約1gとする。

液状の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にアンプル入りのような滅菌注射液又は水性若しくは非水性の懸濁液とすることができる。

また、化合物(I)をシクロデキストリン包

-2-ピラゾリン-5-オン(化合物No.1)11.3gを無色結晶として得た。

収率 65%

融点 127.5 ~ 128.5℃

合成例2~43

合成例1と同様にして表1に化合物No.2~43として示す化合物を合成した。

合成例44

1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン1.80gを47%臭化水素酸18ml及び酢酸18mlの混合液に加え、6.5時間還流攪拌した。溶媒留去後、NaHCO₃水溶液を加えてpH4とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮後、残渣をエタノールから再結晶して1-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン(化合物No.44)1.19gを無色結晶として得た。

収率 67%

融点 212.5 ~ 214℃

合成例45~48

合成例44と同様にして表1に化合物 No.45~48として示す化合物を合成した。

合成例49

無水クロロホルム 250ml 中に 4-(3-メチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル)安息香酸 5.0g 及びトリエチルアミン 25ml を加え、更に氷冷下、クロル炭酸エチル 12.5ml を滴下した。溶媒留去後、残渣を THF 200ml に溶解させ、不溶物を濾去後、濾液に、 NaBH_4 2.08g を水 80ml に溶解した溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒留去後、残渣に水を加え、希塩酸で pH4~5 に調節した後、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマト上で展開溶媒としてクロロホルム-エタノール(100:1)を用いて精製し、クロロホルム-エチルエーテルで再結晶して 1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン(化合物 No.49) 1.16g を無色結晶として得た。

収率 35%

融点 139 ~ 140℃

た。ペントバルビタールナトリウム 45mg/kg の腹腔内投与で麻酔下に開胸し、左心室からポリエチレンチューブを大動脈内に挿入し固定した。次いで、このチューブを介して氷冷した 50mM リン酸塩緩衝生理食塩水(pH 7.4) (以下「PBS」という。)で脳灌流を行い、全脳を摘出した。小脳を除去後、大脳の湿重量を測定し、その 3 倍量の PBS を加え、氷水中においてテフロンホモジェナイザーで破砕し均質化した。この脳ホモジェネートを 4℃において 2200rpm で 10 分間遠心分離後、上清部 0.3ml を共栓付遮光試験管に分取し、薬物評価用脳ホモジェネートとした。

(b) 被験薬の評価

(a) で調製した脳ホモジェネートに PBS 0.8ml 及び被験薬のエタノール溶液 10μl (終濃度 500μM 又は 0.3~100μM の公比 3 での濃度) を添加し、37℃の温浴中で 30 分間加温した。次いで、35% 過塩素酸水溶液 200μl を添加後、4℃において 2600rpm で 10 分間遠心分離し、上清を得た。また、ブランク測定用として被験薬のエタノール

合成例50

メタノール 310ml 中に 3-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン 500mg を溶解し、5% Pd/C 50mg 及び濃塩酸 0.6ml を加え、水素雰囲気下で攪拌し、計算量の水素を消費させた後、触媒を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をメタノール-エチルエーテルで再結晶して 1-(4-アミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン二塩酸塩(化合物 No.50) 409mg を淡褐色結晶として得た。

収率 68%

融点 196 ~ 200℃

合成例51

合成例1と同様にして表1に化合物 No.51 として示す化合物を合成した。

実施例1

(1) 脂質過酸化抑制作用

(a) 脳ホモジェネートの作製

ウィスター(Wistar)系雄性ラットを用い、以下の操作手順に従って脳ホモジェネートを作製し

ル溶液 10μl の代りにエタノール 10μl を添加し(ブランク)、同様に操作した。

(c) 過酸化脂質の定量

(b) で得た上清部 0.1ml に 8.1% ドデシル硫酸ナトリウム水溶液 0.2ml、20% 酢酸緩衝液(pH 3.5) 1.5ml、0.67% 2-チオバルビツール酸水溶液 1.5ml 及び蒸留水 0.7ml を加えて混和した。次いで、この混液を沸騰水浴中で 80 分間加熱後、氷水で急速に冷却し、蒸留水 1.0ml 及びピリジン-ブタノール混液(1:15) 5.0ml を加え、約 30 秒間振盪後、3000rpm で 10 分間遠心分離し、その上清部を過酸化脂質測定用試料とした。なお、リポパーオキシド-テスト(lipoperoxide-test)(和光純薬辨製; 1,1,3,3-テトラエトキシプロパン 5nmol/ml 含有) 0.1ml を(b) で得た脳ホモジェネートの代りに添加し、標準液とした。

過酸化脂質は蛍光分光光度計(辨日立製作所製 204 型)を用い、励起波長 515nm、蛍光波長 550nm で測定し、次式に従って過酸化脂質量(TBA 値)を求めた。

$$\text{TBA値} = 0.5 \times \frac{f}{F} \times \frac{1.1}{0.3} \times 10 (\text{nmol} / \text{ml})$$

F: 標準液の蛍光強度

f: 被験薬の蛍光強度

次いで、(b) のブランクの TBA値に対する被験薬各濃度の抑制率を求め、最小二乗法に従って IC₅₀ 値を算出した。結果を表 1 に示す。

(2) 脳虚血再開通モデルにおける保護作用

体重約 400g のウィスター (Wistar) 系雄性ラットに d-ツボクラリン 0.6mg を筋肉内投与して不動化し、気管カニューレ装着後、人工呼吸下に頭部を脳定位固定装置に保定した。頭皮を切開し、頭蓋骨を穿孔後、硬膜下左大脳皮質前頭葉表面上に脳波導出用の電極を存置した。電極を歯科用セメントを用いて頭蓋骨に固定後、動物を背位に保持した。次いで、全身圧測定用のカニューレを左大脳動脈内に、d-ツボクラリン追加投与用のカニューレを左大脳静脈内にそれぞれ留置した。心拍数は動脈波によって心拍数計を駆動し測定記録した。

作用は、脳波の回復の有無によって検討した。

なお、実験中は保温マットを用い、動物の直腸温を 37~38℃ に保持した。また、直腸温は脳波、大脳動脈圧及び心拍数と共にレコーダー上に連続描記した。

脳虚血を 10 分間負荷したところ、虚血直後から脳波の電圧は低下し、約 15 秒も経過すると脳波は消失、平坦化した。このような虚血負荷中の脳波の平坦化は対照群及び本発明の有効成分投与群の双方に共通して認められた。

10 分間の脳虚血を解除し、再開通しても、対照群では全例脳波の出現は全く認められず、虚血負荷中と同様に平坦化されたままに推移した。このような平坦脳波の持続によって、動物は再開通後平均 75 分には死亡した。

しかしながら、本発明の有効成分投与群では、再開通中に脳波が回復出現し、いわゆる脳機能の回復と共に心脈管系の機能が賦活、正常化された。これらの総合的な結果として、動物の生存時間は明らかに延長された。結果を表 2 に示す。

血圧、心拍数及び脳波の諸パラメーターの安定後に、1%トラガカントゴム溶液で 1ml/kg となるように懸濁調製した本発明の有効成分 10mg/kg を脳虚血負荷 30 分前に十二指腸内に直接投与した。対照群には、同容量の 1%トラガカントゴム溶液のみを同様に投与した。

薬物投与 10~20 分後に脳波、血圧及び心拍数を多用途監視記録装置 (日本光電製、RM-85 型) 上で監視しながら、脳虚血負荷のために以下の術式に従って操作を行った。

先ず、左肋軟骨端部で肋骨を遊離し、開胸した。次いで、大動脈起始部で露出した左総頸動脈と左椎骨動脈を同時に、繞いて腕頭動脈を、動脈クリップを用いて薬物投与 30 分後に閉塞することによって、10 分間の頭部血流の遮断を行った。

頭部血流の再開通は、前記各部位に装着した 2 本の動脈クリップを同時に解除することによって行った。

薬物の脳虚血負荷再開通後の障害に対する保護

す。

実施例 2

本発明の過酸化脂質生成抑制剤の製剤化

(1) 錠剤

下記成分を常法に従って混合し、慣用の装置により打錠した。

本発明の有効成分	10 mg
結晶セルロース	21 mg
コーンスターチ	33 mg
乳糖	65 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.3 mg

(2) 軟カプセル剤

下記成分を常法に従って混合し、軟カプセルに充填した。

本発明の有効成分	10 mg
オリーブ油	105 mg
レシチン	6.5 mg

(3) 注射用製剤

下記成分を常法に従って混合して 1ml アンプルを調製した。

本発明の有効成分

0.7mg


















塩化ナトリウム















3.5mg















注射用蒸留水

1.0ml

表 1

化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	融点(℃)	IC ₅₀ 値(μM)
1	CH ₃	H		127.5 ~ 128.5	18.2
2	"	"		188 ~ 188	392.2
3	"	"		110.5 ~ 112	8.0
4	"	"		134 ~ 134.5	6.3
5	"	"		116 ~ 119	6.0
6	"	"		147 ~ 149.5	4.2
7	"	"		96 ~ 97.5	2.2
8	"	"		124.5 ~ 126	3.9
9	"	"		156 ~ 157	2129.0
10	"	"		112.5 ~ 113	7.1
11	"	"		124 ~ 125	20.7
12	"	"		157 ~ 158	23.0
13	"	"		146.5 ~ 148	10.3
14	"	"		193 ~ 194.5	97.8
15	"	"		127 ~ 127.5	3.4
16	"	"		172 ~ 173	4.0
17	"	"		187.5 ~ 189	1.6

化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	融点(°C)	IC ₅₀ 値(μM)
18	CH ₃	H		148 ~ 149	12.1
19	"	"		149 ~ 150	4.1
20	"	"		160 ~ 182	5.1
21	"	"		285(分解)	(34.0%) ²
22	"	"		127 ~ 127.5	5.2
23	"	"		174 ~ 176	5.1
24	CH ₃ CH ₂ -	"		99.5 ~ 101.5	15.1
25	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	"	"	105 ~ 108	5.9
26		"	"	138.5 ~ 138	0.08
27	"	"		142 ~ 144	1.2
28	"	"		128 ~ 130	3.0
29	"	"		182.5 ~ 184	1.2
30	CH ₃	CH ₃		129 ~ 129.5	20.8
31	"	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	"	115 ~ 117	5.7
32	"	HOOCH ₂ CH ₂ -	"	148 ~ 149	(82.7%) ²
33	"		"	174 ~ 178	18.2
34	"		"	198 ~ 199.5	146.4

化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	融点(°C)	IC ₅₀ 値(μM)
35	(CH ₂) ₄ -			174 ~ 176.5	18.4
36	EtOOCCH ₂ -	H	"	油状物	32.2
37	CH ₃	"	H	221 ~ 222.5	(34.9%) ²
38	"	"	CH ₃	112 ~ 113	(45.5%) ²
39	"	"	-CH ₂ CH ₂ OH	104 ~ 105	(39.2%) ²
40	"	"		148 ~ 149	24.8
41	"	"	-CH ₂ - 	172 ~ 175.5	32.9
42	"	"		185 ~ 186	4.9
43		"	CH ₃	210 ~ 211	27.2
44	CH ₃	"		212.5 ~ 214	35.5
45	"	"		198 ~ 197	21.2
46	"	"		230(分解)	23.9
47	"	"		198 ~ 200(分解)	1.3
48		"		202(分解)	2.7
49	CH ₃	H		139 ~ 140	51.8
50	"	"	 (二塩基性)	198 ~ 200	32.1
51	H	"		117 ~ 118	20.1

²) 500 μM 時の抑制率を要す。

表 2

化 合 物 No.	脳 波 回 復 の 有 無
1	+
4	+
11	+
13	+
16	+
25	+
30	+
31	+
35	+
40	+

第 1 頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
// C 07 D 231/20		7166-4C
231/26		7166-4C
231/28		7166-4C
231/56		7166-4C

⑦発 明 者 幸	敏 志	茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地	三菱油化薬
		品株式会社研究所内	
⑦発 明 者 桜 井	洋 子	茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地	三菱油化薬
		品株式会社研究所内	

昭 62. 8. 13 発行

手続補正書

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和62年 4月 30日

昭和 60 年特許願第 248057 号(特開 昭 62-108814 号, 昭和 62 年 5 月 20 日 発行 公開特許公報 62-1089 号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 (2)

特許庁長官 黒田 明 雄 殿

1. 事件の表示

昭和60年特許願第248057号

2. 発明の名称

過酸化脂質生成抑制剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 (596) 三菱化成工業株式会社

4. 代理人

住 所 〒107 東京都港区赤坂2-10-8 第一信和ビル

氏 名 井 理 士 (7866) 律 国 盛
電話 (586) 1738~9

5. 補正命令の日付 自発

7. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

8. 補正の内容

方式 (三)

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A61K 31/415	ADN AAM ABS	
// C07D231/20		7166-4C
231/26		7166-4C
231/28		7166-4C
231/56		7166-4C

(1) 明細書第34頁1行目の「す。」と同2行目の「実施例2」の間に以下の文章を挿入する。

「実施例2

心筋虚血保護作用

心筋を栄養する冠血流が何らかの原因で途絶(血流障害)し、もしくは再開通(再開通障害)されると心筋は傷害される(心筋虚血障害)。このような心筋障害の程度は虚血時間の延長とともに進展し、いわゆる心筋梗塞や心不全等の諸種虚血性心疾患の原因となる。

そこで、代表化合物として化合物(1)の虚血心筋保護効果を以下のようにして検討した。

実験には体重300~400gの雄性Wistarラットを使用した。ペントバルビタールナトリウム50mg/kg腹腔内投与による麻酔下、心臓を95%O₂-5%CO₂で酸素化したKrebs-Henseleit bicarbonate(KH)液中に摘出し、直ちに大動脈カニューレを上行大動脈に挿入固定し、Langendorff法(75cmHgO)による灌流

を開始した。続いて、左心房カニューレを左心房に挿入固定した。この後、更にLangendorff法による灌流を10分間続けた後、左心房カニューレを開放しworking heart法(前負荷10cmHgO、後負荷80cmHgO)による灌流(American Journal of Physiology, 212, 804 (1967))に切り換え15分間灌流した後、市原らの方法(Journal of Cardiovascular Pharmacology, 5, 745 (1983))に従い大動脈弁上にかかる後負荷を除去し20分間虚血にした。虚血5分前から被験薬を含む灌流液に切り換え虚血中も被験薬を含む灌流液で灌流した。再灌流は、後負荷を80cmHgOにして被験薬を含まない灌流液で30分間行った。心機能として冠灌流量(CF)、心拍出量(CO)、心拍数(HR)、大動脈圧(AP)及びレイト・プレッシャー・プロダクト(rate pressure product)(HR×AP)を測定した。CFは10mlのメスシリンダーにより測定した。COは左心房カニューレの直前に設置した腹血的血流測定ブロー

ブ（日本光電 FF-030γ 3φ）により電
磁血流計（日本光電 MFV-2100）及び生
体電気用アンプ（日本光電 AB-621G）を
用いて測定した。APは大動脈カニューレに接続
した圧トランスデューサー（日本光電 MPU-
0.5）によりひずみ圧力用アンプ（日本光電
AP-601G）を用いて測定した。HRは瞬時
心拍計（日本光電 AT-601G）により測定
した。HR×APはHRに収縮期大動脈圧を乗じ
て算出した。

灌流液には95%O₂-5%CO₂で酸素化し
たKH液を37℃に加温して使用した。KH液の
組成（単位mM）は以下の通りである。NaCl
118, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5,
MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2,
NaHCO₃ 25, グルコース11。

被験薬の化合物（1）は、1当量の1N-
NaOH水溶液に溶かした後、KH液で希釈して
用いた。

被験薬処置後の心機能の変化及び再灌流時の心

表 4 .

	心機能回復例（%）
生 理 食 塩 水	0 / 9 (0)
化 合 物 (1)	2 / 5 (40)

以上の結果から、化合物（1）は心筋虚血保護
作用を有すると言える。 」

（2）明細書第34頁2行目の「実施例2」を
「実施例3」と補正する。

機能の回復は、被験薬処置前値に対する百分率で
示した。実験結果はすべて平均値±標準誤差で示
した。

心筋虚血を20分間負荷し、再びKH液を灌流
後30分における心機能回復の程度を、心拍出量
（CO）を指標にすると化合物（1）は平均で
24%の回復作用を示した。しかし化合物（1）
のかわりに同用量の生理食塩水を投与した陰性
対照群のそれは平均3%と軽微な作用であった
（表3）。

表 3 . 心 筋 虚 血 負 荷 再 灌 流
30分後の心拍出量（CO）

	N	心拍出量（CO）の回復（%）
生 理 食 塩 水	9	2.7 ± 1.8
化 合 物 (1) 10 ⁻⁵ M	5	23.8 ± 14.6

また虚血負荷再灌流30分後における心拍出量
（CO）が50%以上に達した例を、心機能回復
例とし表4に示した。